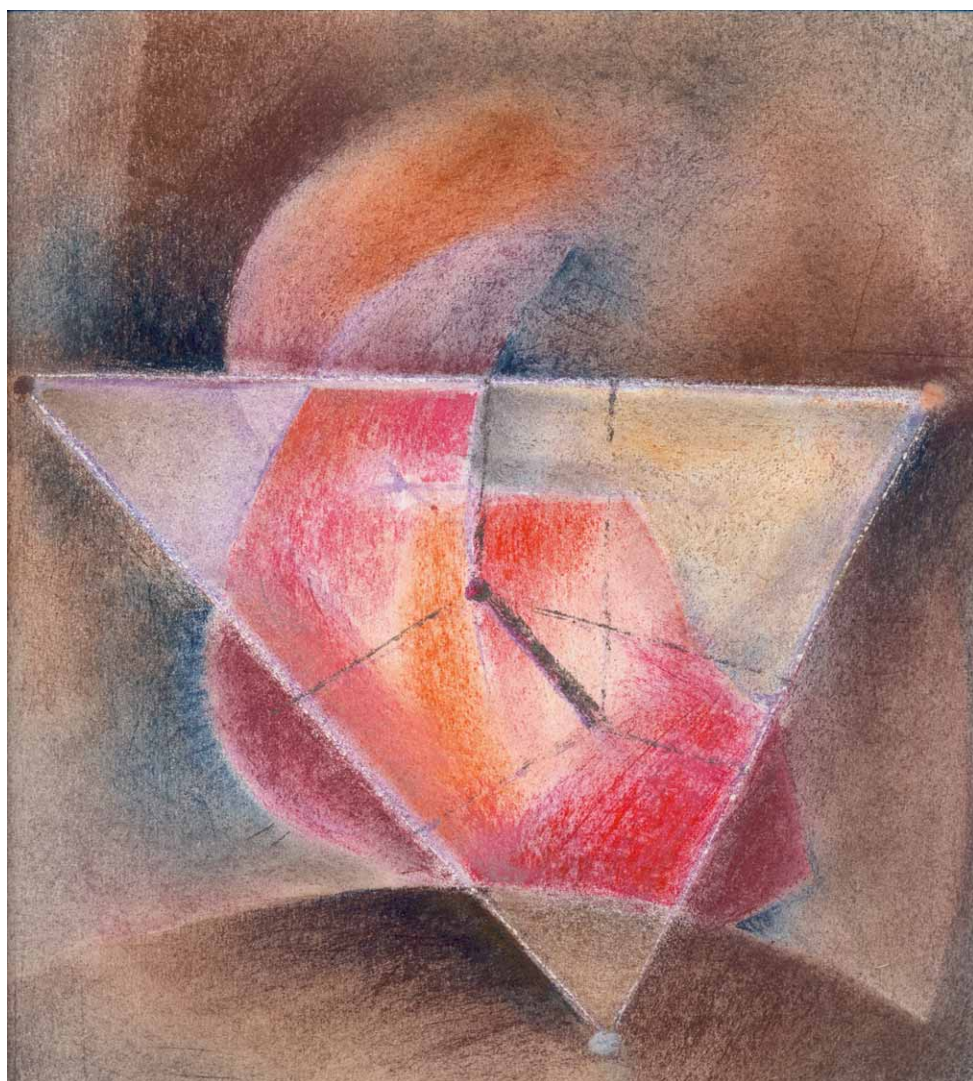


Petr Babula, Marie Nováková a kolektiv

Vybrané kapitoly z fyziologie





Petr Babula, Marie Nováková a kolektiv

Vybrané kapitoly z fyziologie

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude trestně stíháno.

**Prof. PharmDr. Petr Babula, Ph.D., prof. MUDr. Marie Nováková, Ph.D.,
a kolektiv**

VYBRANÉ KAPITOLY Z FYZIOLOGIE

Hlavní autoři a editoři:

Prof. PharmDr. Petr Babula, Ph.D., Fyziologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně

Prof. MUDr. Marie Nováková, Ph.D., Fyziologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně

Autoři:

Doc. MUDr. Markéta Bébarová, Ph.D., Fyziologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně

† Prof. MUDr. Pavel Bravený, CSc., Fyziologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně

Ksenia Budinskaya, Ph.D., Fyziologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně
MUDr. Zuzana Nováková, Ph.D., Fyziologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně

Doc. MUDr. Milena Šimurdová, CSc., Fyziologický ústav Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně

Recenzenti: prof. MUDr. Bohuslav Ošťádal, DrSc.; prof. MUDr. Anna Vašků, CSc.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2022

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2022

Ilustrace na obálce (Einthovenův trojúhelník) prof. MUDr. Pavel Bravený, CSc.

Obrázky 3.1, 3.3 a 3.4 nakreslil Mgr. Jan Kacvinský, obrázky 3.5 a 3.6 nakreslila Jana Nejtková.

Obrázek 6.1 pochází z fotobanky Depositphotos.com. Ostatní obrázky dodali autoři nebo je podle podkladů od autorů upravil a překreslil Jan Šístek.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 8475. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Viola Těšínská

Sazba a zlom Jan Šístek

Počet stran 168

1. vydání, Praha 2022

Vytiskla tiskárna TNM PRINT s.r.o., Nové Město

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-4836-3 (ePub)

ISBN 978-80-271-4835-6 (pdf)

ISBN 978-80-271-2010-9 (print)

Obsah

Seznam zkratk použitých v knize	7
Předmluva	10
Pár slov úvodem	11
Kapitola 1: REGULACE A ADAPTACE	15
A říká jedna buňka druhé... ..	16
Proč o tom vlastně mluvit?	16
Systémové regulace	19
Integrace regulačních systémů na systémové úrovni	23
Lokální regulace	25
Autoregulace síly stahu srdečního svalu	26
Vápník a čas: spojenci, či konkurenti?	29
Nic není tak jednoduché... hormon putuje a hledá svůj cíl	31
Negativní vs. pozitivní zpětná vazba – konkurenti, či spolupracovníci? ...	32
Kdy, kde a proč regulujeme – nebo nejen to?	35
Co říci závěrem?	36
Kapitola 2: KRITICKÉ VÝVOJOVÉ PERIODY: OD NAROZENÍ KE STÁŘÍ ..	39
Historické okénko	40
A zrodil se člověk... ..	41
A člověk dospívá... ..	43
Dvě strany jedné mince aneb co máme společné a co jiné... ..	43
Puberta: muži vs. ženy?	47
Vše jednou končí... ..	50
Kolik času ještě zbývá?	54
Co říci závěrem?	58
Kapitola 3: KRITICKÉ VÝVOJOVÉ PERIODY: PRVNÍCH 28 DNÍ ŽIVOTA ...	61
Změny v nejdůležitějších orgánech a fyziologické zvláštnosti	62
Dýchací systém	66
Mechanika prvních dechů	67
„Hypoxie <i>in utero</i> “ versus „oxidační stres“ po narození	69
Úloha hemoglobinu	69
Kardiovaskulární systém	70
Trávicí systém	71
Ledviny	72
Imunitní systém	72
Termoregulace	73
Kůže	74
Hmotnost	74
Centrální nervový systém	75
APGAR skóre	76
Závěrem	77
Kapitola 4: ÚLOHA VÁPNIKU V ORGANISMU	81
Vápník a jeho význam v biologii	82
Vápník a jeho kompartmentalizace v lidském těle	83

Příjem vápníku	85
Extracelulární vápník	88
Vápník a kost	90
Remodelace kostní tkáň	92
Kalcemie a její regulace	94
Intracelulární vápník	97
Intracelulární vápník a mitochondrie	103
A co vápník a jádro? Nezapomněli jsme na ně?	107
Co říci závěrem?	108
Kapitola 5: MEMBRÁNOVÉ TRANSPORTNÍ SYSTÉMY – STRUKTURÁLNÍ KOMPONENTY BUNĚČNÝCH MEMBRÁN S VÝZNAMNÝM DOPADEM NA FUNKCI BUNĚK	111
Membránové iontové přenašeče: aktivním transportem iontů k udržování elektrochemických gradientů	112
Iontové kanály: pasivní cesty přenosu iontů vedoucí k elektrické aktivitě buněk	114
Struktura a základní funkční charakteristiky iontových kanálů	114
Jak lze iontové proudy měřit?	122
Kde se iontové kanály nacházejí a proč	125
Jedinečnost a souhra iontových kanálů v průběhu akčního napětí srdečních buněk	130
Závěrem – stručné shrnutí kapitoly	137
Kapitola 6: FYZIOLOGIE KŮŽE	141
pH kůže	142
Mikrobiom	143
Mechanická ochrana	145
Stratum corneum: hydratační a bariérová funkce	146
Zachování integrity pokožky a její hydratace	146
Úloha korneocytů a přírodního hydratačního faktoru	146
Úloha jiných přírodních hygroskopických látek	147
Úloha lipidů ve stratum corneum	147
Profil koncentrace vody v pokožce	148
Vliv vnější vlhkosti na bariérovou funkci	148
Kožní hydratace a pH	148
Imunitní bariéra	148
A jak to celé funguje dohromady?	149
Kůže a termoregulace	149
Adaptace na teplo	150
Adaptace na chlad	151
Fotoprotektivní funkce	151
Melatonin	153
Pár slov na závěr	153
Rejstřík	157
Souhrn	165
Summary	167

Seznam zkratk použitých v knize

ACTH	adrenokortikotropní hormon
ADH	antidiuretický hormon
ADP	adenozindifosfát
Ach	acetylcholin
AMH	antimülleriánský hormon
AMP	adenozinmonofosfát
ANT	adeninnukleotidtranslokáza
ATP	adenozintrifosfát
AV	atrioventrikulární
BMP	kostní morfogenní protein (bone morphogenetic protein)
BPG	bisfosfoglycerát
cADPR	cyklická adenozindifosfátribóza
CAMK	kalmodulin-dependentní kináza
cAMP	cyklický adenozinmonofosfát
CaSR	receptor pro vápenaté ionty (calcium-sensing receptor)
CD	cluster of differentiation
Cer	ceramid
cGMP	cyklický guanozinmonofosfát
CNG	vrátkovaný cyklickým nukleotidem (cyclic nucleotide-gated)
CNS	centrální nervový systém
CO ₂	oxid uhličitý
CREB	cAMP response element-binding protein
CRH	kortikoliberin, hormon uvolňující kortikotropin (corticotropin-releasing hormone)
DA	Botallova dučej (ductus arteriosus Botalli)
DAG	diacylglycerol
DHEA	dehydroepiandrosteron
DHPR	dihydropyridinový receptor
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DV	ductus venosus
ECF	extracelulární tekutina (extracellular fluid)
EGF	epidermální růstový faktor (epidermal growth factor)
ELDIF	epidermální faktor diference limfocytů
ER	endoplazmatické retikulum
ERF	efektivní refrakterní fáze
FGF	fibroblastový růstový faktor (fibroblast growth factor)
FO	foramen ovale
FSH	folikulostimulační hormon
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GIT	gastrointestinální trakt
GnRH	gonadotropin (gonadotrophin-releasing hormone)
GSH	glutathion
GSSG	glutathiondisulfid

Hb	hemoglobin
HbA	hemoglobin dospělých
HbF	fetální hemoglobin
hCG	lidský choriový gonadotropin
hCS	lidský choriový somatomotropin
HIF	faktor indukovaný hypoxií
HLA	lidský leukocytární antigen (human leucocyte antigen)
H ₂ S	sulfan (sirovodík)
I _A	přechodný K ⁺ proud
I _{Ca-L}	L-tyt (long-lasting) Ca ²⁺ proudu
I _{Ca-T}	T-tyt (transient) Ca ²⁺ proudu
I _f	nespecifický proud směřující do buňky, aktivovaný hyperpolarizací
I _{K1}	K ⁺ proud pozadí
I _{K,Ach}	K ⁺ proud citlivý vůči acetylcholinu
I _{K,ATP}	K ⁺ proud citlivý vůči adenosin trifosfátu
I _{Kr}	rychlá (rapid) složka opožděného K ⁺ proudu
I _{Ks}	pomalá (slow) složka opožděného K ⁺ proudu
I _{Kur}	velmi rychle se aktivující opožděný K ⁺ proud
I _{Na}	Na ⁺ proud
I _{NaCa}	proud doprovázející aktivitu Na ⁺ /Ca ²⁺ výměníku
I _{to}	přechodný K ⁺ proud z buňky (transient outward)
ICF	intracelulární tekutina
IFN	interferon
Ig	imunoglobulin
IGF	inzulinu podobný růstový faktor (insulin-like growth factor)
IL	interleukin
IP ₃	inozitol trifosfát
IP ₃ R	inozitol trifosfátový receptor
KH	kyselina hyaluronová
LH	luteinizační hormon
MAPK	mitogenem aktivovaná proteinkináza
M-CSF	makrofág faktoru stimulujícího kolonie
MCU	mitochondriální Ca ²⁺ uniporter
MDN	maximální diastolické napětí
MHC	hlavní histokompatibilní komplex
miRNA	mikroRNA (malá nekódující RNA)
MITF	transkripční faktor spojený s mikrooftalmií (microphthalmia-associated transcription factor)
mNCX	mitochondriální Na ⁺ /Ca ²⁺ výměník
mPTP	mitochondriální pór přechodné propustnosti
mRNA	mediátorová (informační) RNA
mRyR	mitochondriální ryanodinový receptor
MSH	hormon stimulující melanocyty
NAADP	adenindinukleotidfosfát kyseliny nikotinové
NAD	nikotinamidadenindinukleotid
NADPH	nikotinamidadenindinukleotidfosfát
NFAT	nukleární faktor aktivující buňky T

NMDA	N-metyl-D-aspartát
NMF	přírodní hydratační faktor (nature moisture factor)
NO	oxid dusnatý
OPG	osteoprotegerin
pCO ₂	parciální tlak oxidu uhličitého
PCOS	syndrom polycystických ovarií
PGE ₂	prostaglandin E ₂
PI ₃ K	fosfatidylinozitol-3-kináza
PLC	fosfolipáza C
PMCA	plazmatická Ca ²⁺ -ATPáza
PNS	periferní nervový systém
pO ₂	parciální tlak kyslíku
POMC	proopiomelanokortin
PTH	parathormon
PTHrP	parathormonu podobný peptid
RANK	receptorový aktivátor nukleárního faktoru kapa-B (NF-κB)
RANKL	ligand receptorového aktivátoru nukleárního faktoru kapa-B
RDS	syndrom respirační tísně (respiratory distress syndrome)
RCH	dýchací řetězec
RNA	ribonukleová kyselina
RNS	reaktivní/volné dusíkaté radikály (reactive nitric species)
ROC	receptorem řízené vápníkové kanály
ROS	reaktivní/volné kyslíkové radikály (reactive oxygen species)
RyR	ryanodinový receptor
SA	sinoatriální
SALT	lymfoidní tkáň asociovaná s kůží (skin associated lymphoid tissue)
SC	stratum corneum
SERCA	Ca ²⁺ -ATPáza endo-/sarkoplazmatického retikula
SG	stratum granulosum
SOC	zásobami řízené vápníkové kanály
S ₁ P	s핑ozin-1-fosfát
SR	sarkoplazmatické retikulum
T _{reg}	pomocný regulační lymfocyt T
Tc	cytotoxický lymfocyt T
TEWL	transepidermální ztráta vody
TGF-β	transformující růstový faktor (transforming growth factor) beta
Th	pomocný (helper) lymfocyt T
TNF	tumor nekrotizující faktor (tumour necrosis factor)
TRP	přechodný receptorový potenciál (transient receptor potential)
TSPO	translokátorový protein
UV	ultrafialový
VDAC	aniontový kanál závislý na napětí
VDR	receptor vitamínu D
VOC	napětím řízené vápníkové kanály

Předmluva

Každý učitel časem zjistí, že v jeho oboru existují témata, která se studentům hůře učí (nebo možná obtížněji chápou). Veden zdravou sebekritikou začne přemýšlet, zda je to jeho chyba, zda to není způsobeno tím, že dané téma neumí dobře vysvětlit, nedokáže studenty zaujmout nebo není schopen zvolit vhodnou formu komunikace. Občas takové úvahy vyústí v pokus sepsat vlastní text, který by při studiu těchto témat pomohl. Také naše pohnutky k vytvoření souboru úvah na vybraná témata z lékařské fyziologie vycházely z požadavků studentů na straně jedné a z našeho pocitu, že při zkoušení narážíme u určitých témat na stále stejné problémy, na straně druhé. Nejde ani tak o neschopnost studentů naučit se detaily nebo naproti tomu i složité koncepty, spíše jde o nedostatek nadhledu a schopnosti hledat ve spleti informací sjednocující prvky, klíčové struktury a funkce a vzájemné vztahy.

Tato kniha je souborem textů, které sepsali učitelé Fyziologického ústavu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně. Jednotlivé kapitoly se zabývají tématy, která jsou dle našeho názoru trochu opomíjena či nedostatečně zdůrazňována v klasických učebních textech. Snažíme se na tato témata dívat jiným způsobem, z jiného úhlu pohledu. Původním záměrem bylo ponouknout čtenáře k přemýšlení v širších souvislostech, některé texty ovšem nakonec vyznívají přece jen spíše „klasicky“ edukativně. Jednotlivé kapitoly tak odrážejí různorodost přístupů k výuce i k vytváření výukových pomůcek, která vždy charakterizuje vysokoškolské tvořivé prostředí.

Určitým sjednocujícím činitelem tohoto souboru textů měl být prof. MUDr. Pavel Bravený, CSc., dlouholetý vynikající fyziolog a skvělý učitel, jehož profesní kariéra byla s Fyziologickým ústavem LF MU spojena po více než půl století. Ti, kdo ho znali a měli možnost s ním pracovat, oceňovali jeho úžasnou schopnost postihnout v daném tématu to klíčové a vyjádřit to jak slovně, tak případně i grafickou či jinou názornou formou. Pan profesor nás bohužel opustil ve fázi diskuzí o této knížce, v době, kdy se jednotlivé texty této knihy teprve začínaly rodit. Ještě stihl sepsat krátký úvod, v kterém shrnul výsledky našich rozhovorů o tom, jak by tato knížka měla vypadat a k čemu by měla sloužit. Staršími texty a diskuzemi přispěl především k prvním dvěma kapitolám této knihy.

Nezbývá nám než doufat, že – jak bylo naším hlavním úmyslem – čtenáře tyto texty přimějí k zamyšlení nad smyslem popisovaných dějů a vzbudí jejich zvědavost do té míry, že si aktivně některé části fyziologie prostudují detailněji v klasických učebnicích, kterých je na trhu dostatek.

Za kolektiv autorů Marie Nováková a Petr Babula

Pár slov úvodem

Když dychtivý student poprvé otevře učebnici fyziologie, je nejspíš ohromen rozsahem předkládaných vědomostí a představou, že by se to všechno měl naučit. Nejspíš se nenaučí. V záplavě údajů a dat je hlavní a podstatné porozumět principům, smyslu a významu fyziologie, oboru pro medicínu klíčového. Budoucí lékař s ním bude ve styku po celý život.

Lékařská fyziologie ve svém vývoji vycházela z anatomie, jíž dala nový rozměr: tvaru přidala funkce, tedy děj, pohyb, zkrátka život. Rozdíl mezi anatomii a fyziologií vypadá jako rozdíl mezi dokonalou sbírkou hudebních nástrojů a koncertem vyspělého orchestru.

Od počátku se fyziologie představovala jako obor experimentální, exaktní, opřený o fakta. Těžila z (bio)fyziiky, (bio)chemie, ze spřízněné biologie a v poslední době nadšeně srůstá i s genetikou. Fyziologie má normativní charakter. To znamená, že lékař vždy hodnotí funkční poruchu jako odchylku od zdraví, tedy od normy, kterou musí nejdřív poznat právě studiem fyziologie (stejně jako studiem anatomie).

Od „úsvitu“ fyziologie jsou jejím objektem funkce a poruchy různých orgánů; medicína se pak jimi začala jednotlivě zabývat. Časem se ukázalo, že každý orgán je složen z celé řady různých tkání s různou funkcí a tkáně jsou zase tvořeny velkým počtem buněk. Moderní ultramikroskopy dokázaly, že každá buňka je malý živý svět molekul. Fyziologie postupně objasňovala nejen funkce orgánů, nýbrž také jednotlivých tkání, buněk a jejich organel.

Naproti analytickému postupu poznání od jednotlivých orgánů k buňkám se musel nezbytně objevit i postup syntetický. Vychází z poznatku, že jednotlivé orgány a jejich komponenty nejsou sobecké, ale spolupracují, podporují se a pomáhají si. Vytvářejí se tak funkční systémy, jako například kardiovaskulární (k němuž patří i plíce), gastrointestinální, urogenitální, endokrinní, motorický, systém tělesných tekutin atd. a nade všemi nekomplikovanější a nejdokonalejší systém nervový. A vždy ty systémy pracují pospolu a řízené (jako zmíněný orchestr), tvoříce organismus. Je to jeden ze zázraků přírody.

Bezprostřední podmínkou pro životní děje je nejen přiměřená dodávka energie, ale též trvalý objem a složení tělesných tekutin, obsah kyslíku v krvi a tělesná teplota. Stabilita těchto veličin – homeostáza – se udržuje celkem snadno v klidu, když se nic neděje. Ovšem každý tvor se kromě doby hlubokého spánku a odpočinku pohybuje, shání potravu, prchá před nepřítelem, bojuje a zuří (dnešní člověk ještě k tomu těžce pracuje a pěstuje nejrůznější sporty). Tehdy nároky na udržení životních podmínek mnohonásobně vzrostou. Musí to řešit celý roj regulačních mechanismů. K těm základním, automatickým regulacím buněčným, které udržují homeostázu v první linii, přibudou regulace mnohem náročnější, sofistikovanější – nervové a humorální (endokrinní). Až zvýšené nároky organismu pominou, regulační systémy se podle potřeby jednotlivých komponent postupně navracejí do klidového stavu. Takové řídicí systémy nejsou specifické jen pro tělesnou námahu a stres. Například potřebu probudit náročnou regulaci funkcí způsobí také vychýlení zaživačního traktu hladem nebo (častěji) přejedením. Je zřejmé, že fyziologické regulace a autoregulace mají při vši mnohotvárnosti společný cíl či smysl: vyhovět při zátěži nárokům organismu

jako celku ve všech složkách, ale udržet přitom rovnováhu vnitřního prostředí, a to s maximální úsporností. To, že celý systém dokonale pracuje, je výsledek evoluce od jednoduchých forem života k člověku.

Mezi integrovanými systémy nalezneme jeden poněkud opomíjený, ale stejně důležitý. Je to obrana organismu. Jednoduchým příkladem je obrana kůže proti přílišnému slunečnímu záření zvýšenou pigmentací. Obranou proti chladu (ale též proti ohrožení) je u člověka už jen rudimentární naježené ochlupení. Komplexní obrana je zřejmá na změně krevního toku v podkožních kapilárách. Obranu známe též v prostoru tracheálním a bronchiálním (který není ani vnější, ani vnitřní), kde řasy odstraňují drobné cizí částice. Ty větší odstraní reflexně kašel. Podobný je prostor trávicí trubice, chráněné na jedné straně zvracením a na druhé průjmem. Ovšem daleko významnější je obrana vnitřní, extracelulární, obsáhle studovaná a do hloubky již poznaná jako imunita. Je to – stručně řečeno – boj organismu s bakteriemi, viry a mutovanými buňkami, například nádorovými. V principu cizorodý, organický element – antigen – začne produkovat protilátky proti vetřelcům, a tak je likviduje. Bitva, zpravidla úspěšná, se odehrává na mezibuněčném poli. Zbraněmi jsou makrofágy a celá armáda lymfocytů. Existuje však také imunita vrozená, uskladená již v genomu. Imunita je stále ve střehu a plnou silou vyráží až při útoku antigenů. Těmito procesy se sice již zabývá samostatný, prudce se rozvíjející obor, imunologie, ale povstaly z fyziologie.

Základní veličina dějů je čas. V lidském organismu se všechny děje odehrávají od milisekundových elektrických signálů přes sekundové, jako je srdeční rytmus, a denní, cirkadiánní rytmy až po děje celoživotní. I ty patří do fyziologie. Lidský život má své vyhraněné etapy, kritické periody, zpravidla ohraničené vývojovými skoky. Nejnápadnější a nejdřívejší vývojový skok je narození. Během několika sekund se novorozenci rozeznou plíce, začne dýchat a úplně se přestaví krevní oběh. Během několika dnů se změně výživa dítěte, když matčinu krev nahradí její mléko. Další významný vývojový skok (i když poměrně pozvolný) představuje přechod z tekuté stravy na tuhou výživu zcela jiného složení. V druhém decenniu se probudí plejáda reprodukčních hormonů a rozpoutá se divoká puberta. Do té doby němé hormony přemění děti ve fyzicky dospělé lidi. Kdysi se mělo za to, že dítě je prostě zmenšený dospělý. Pochopení toho, že dítě je úplně jiný člověk než dospělý, dalo vzniknout před téměř sto lety pediatrii.

Pro velkou část dospělého života se kritické periody týkají především žen. Po všech stránkách je změně těhotenství, porod i laktace. Žena se dočasně změně nejen fyzicky, ale i psychicky tím, že se stává matkou. Všechno to má „na svědomí“ hormonální přestavba. Poslední vývojový skok je přechod, menopauza, opět podstatně významnější u žen, způsobená vyhasnutím tvorby reprodukčních hormonů (u mužů má změny v tomto věku „na svědomí“ spíš náhlý přechod do důchodu).

Všem funkčním systémům je nadřazena soustava nervová, jmenovitě mozek. Je to orgán tvořený miliardami buněk (neuronů), houští přejemných sítí a množstvím gliových buněk. Fylogeneze mozku ukazuje vývoj od primitivních oblastí, které od úsvitu historie ovládají vegetativní (autonomní) nervový systém. Mnohem rozsáhlejší jsou mozkové oblasti motorické, které řídí pohyby kosterních svalů, od siláckých po ty nejjemnější na prstech klavíristovy ruky. Nejvyšší etáž mozkových struktur, fylogeneticky nejmladší, je v mozkové kůře. Zde se zpracovávají signály a informace všeho druhu, jak ty vnější smyslové (zrakové, sluchové, čichové), tak ze všech oblastí těla (bolest, teplota, hmat, pohyby svalů), a vysílají se do cílových efektorů. Lidský mozek pracuje

velmi podobně jako nejvýkonnější počítače, ale nesrovnatelně dokonaleji. Příslušná centra mozkové kůry již byla obrovským úsilím vědců v podstatě zmapována, a to včetně oblastí, kde se rodí komunikace, učení, paměť, kde se formují myšlenky, city, odpovědnost, přátelství, pravda (a bohužel i lež). Zatím jen víme, že tyto mozkové oblasti existují a věda má ještě mnoho co zkoumat.

Lékařská fyziologie je věda o dění ve zdravém, tedy normálním organismu. Má jasný, důležitý smysl a poslání. Musí neustále přihlížet k tomu, že je východiskem k pochopení nemoci. Nemůže být proto samolibá, uspokojená jen úžasnými vědeckými objevy. Fyziologie, obor zdánlivě čistě teoretický, má i druhou, velmi zřetelnou lidskou stránku.

Pavel Bravený

Kapitola 1

REGULACE A ADAPTACE

Marie Nováková

A říká jedna buňka druhé...

Lidský organismus je mnohobuněčný, vysoce organizovaný systém. Jednotlivé parametry charakterizující jeho funkce musí být neustále korigovány, respektive jejich hodnoty udržovány v rámci určitého rozmezí. K tomu slouží poměrně složitý komplex fyziologických regulací. Ještě než se ale budeme věnovat možnostem regulace v živých systémech, je nutné trochu se zaměřit na terminologii.

Pojem regulace bývá totiž často zaměňován za pojem řízení. Je to ale velmi nesprávné. V případě regulace je známa žádoucí hodnota regulovaného parametru a aktuální hodnota je s touto hodnotou neustále porovnávána. Následná regulace je reakcí na aktuální situaci s cílem přiblížit hodnotu parametru zpět k žádoucí hodnotě. V případě řízení je vyslán signál ke změně určitého parametru bez ohledu na to, jaká je jeho aktuální hodnota.

Rozdíl mezi řízením a regulací si můžeme vysvětlit na konkrétním příkladu – na změnách srdeční frekvence. Na začátku fyzické aktivity (či dokonce ještě před jejím započítáním v rámci tzv. **anticipační reakce**) sympatický nervový systém uplatní svůj pozitivně chronotropní (frekvenci zvyšující) vliv bez ohledu na to, jaká je aktuální hodnota srdeční frekvence. Jde tedy o typický příklad řízení. Na druhou stranu zvýšení srdeční frekvence při ortostatické reakci, kdy při změně polohy těla z lehu nebo sedu do stoeje náhle poklesne krevní tlak, je ilustrativním příkladem regulační odezvy parametru (srdeční frekvence) na změnu jiného parametru (krevního tlaku). Regulačním okruhem je v tomto případě baroreflex.

Proč o tom vlastně mluvit?

Souhrnnou kapitolu o regulacích všech fyziologických funkcí v učebnicích fyziologie v podstatě nelze nalézt. Neznamená to ovšem, že by to byla kapitola málo významná či dokonce zcela nevýznamná. Právě naopak. Regulace rozmanitých funkcí od molekulární úrovně až po úroveň celého organismu hrají zásadní úlohu ve fyziologii a v medicíně představují klíčové téma pro pochopení dějů v lidském organismu. Selhání těchto principů totiž vede k tzv. **dysregulaci**, která má za následek dysbalanci v daném parametru či funkci a často vede až k onemocnění. Celá patologická fyziologie je v podstatě založená na studiu a vysvětlení dysregulací, přičemž jejich důkladné pochopení nám otevírá nové diagnostické možnosti a popřípadě umožňuje vhodně terapeuticky zasáhnout. V této kapitole v krátkém přehledu shrneme obecné principy fyziologických regulací a pozastavíme se u některých jejich zajímavých aspektů.

Především je třeba zdůraznit, že principy regulací v živých systémech (vše, o čem zde hovoříme, platí pro celou živočišnou říši, na jejímž pomyslném vrcholu stojí člověk) jsou v podstatě stejné jako regulace v technických oborech. Předmět, který se zabývá regulacemi obecně, se nazývá **kybernetika** a zjednodušeně lze říct, že studuje automatické řídicí systémy. **Biokybernetika** pak studuje tuto problematiku v živých systémech, zabývá se především srovnáním nervového systému s mechanicko-elektronickými komunikačními systémy. Vlastnosti regulačních a jiných biokybernetických systémů představují funkční rezervy organismu ve vztahu k proměnlivým podmínkám jeho existence. Výstupy z biokybernetických studií a modelování slouží především

v intenzivní medicíně, při tvorbě reanimačních programů a v „zátěžové“ medicíně (například kosmická medicína, vysokohorská adaptace, potápění).

I když by se mohlo zdát, že studium regulací je záležitost relativně recentní – vždyť kybernetika jako věda se etablovala až v polovině dvacátého století –, opak je pravdou. První fyziologická regulace na základě negativní zpětné vazby byla studována již před více než půldruhým stoletím – v roce 1868 Hering a Breuer popsali reflexně podmíněnou ochranu plic před nadměrnou inspirací, když zjistili, že naplnění plic inhibuje neurony n. phrenicus.

Vraťme se nyní na začátek našich úvah, do úvodu této kapitoly, a uvědomme si, proč jsou vlastně regulace v našem organismu nezbytné. Je tomu tak proto, že živé systémy, člověka nevyjímaje, jsou systémy otevřené. Čile si s okolím vyměňují látky, energie (třeba teplo) a informace. Jedná se o kontinuální, obousměrný tok, který má za následek neustálé vychylování vnitřního prostředí živého systému z rovnováhy, tzv. homeostázy.

Homeostáza, nebo též stálost vnitřního prostředí, je udržována jak pasivními, tak aktivními procesy. Obvykle máme na mysli stálost určitých parametrů v tělesných tekutinách, přesněji řečeno v extracelulárním kompartmentu. V užším slova smyslu lze homeostatické principy vysledovat i v dalších kompartmentech, tedy kromě extracelulárního prostoru také v prostoru intracelulárním, v kompartmentech představovaných jednotlivými organelami apod. Neustálé změny vnitřního prostředí jsou způsobeny interakcí s vnějšími vlivy (např. změny tělesné teploty v prostředí s vyšší či nižší teplotou, příjem potravy apod.), vlivy vnitřními (např. metabolické děje) nebo kombinací obojího (např. fyzická aktivita).

Obecně lze tedy shrnout, že systém fyziologických regulací slouží k zajištění homeostázy, tedy k udržení regulované proměnné ve vnitřním prostředí v rozmezí kompatibilním se životem. Druhým – neméně významným – úkolem fyziologických regulací je redukce šumu během přenosu informací ve fyziologických systémech (a šum vzniká vždy, to je třeba mít na paměti – zde opět vidíme obdobu s technickými obory, kde problematika odstranění šumu ze signálu patří k často diskutovaným tématům).

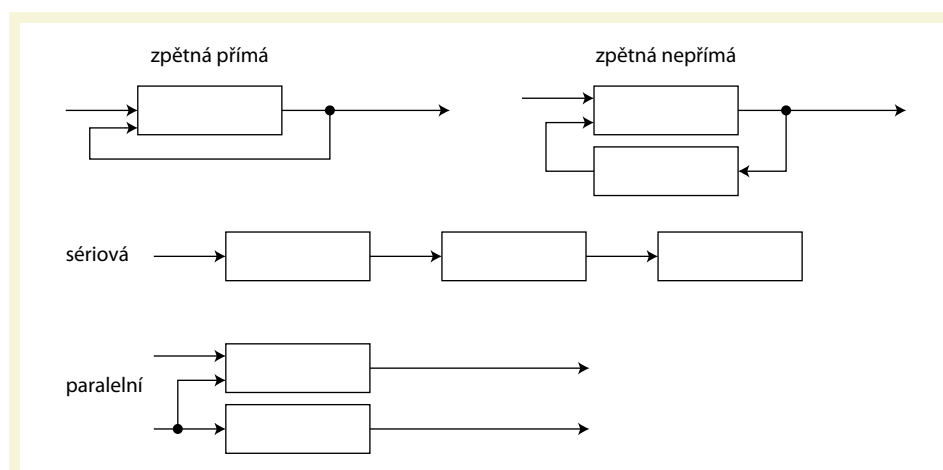
Každou veličinu, která je v živém systému regulována, lze charakterizovat několika parametry: **žádoucí hodnota**, **minimální a maximální fyziologická hodnota**, **minimální a maximální neletální hodnota** a **minimální a maximální letální hodnota**. I když některé z nich jsou uváděny v současných doporučeních odborných společností a s odkazem na ně léčíme pacienty (například „normální“ hodnoty glykemie), jedná se o hodnoty spíše orientační. Nelze totiž pominout **interindividuální variabilitu**, která vysvětluje, proč je například pro některého jedince určitá hodnota daného parametru již letální a pro jiného ještě ne.

Aby mohla být veličina regulována, musí být v regulačním okruhu umístěný **senzor**, který detekuje aktuální hodnotu proměnné. Ta je pak porovnávána s tzv. **set-pointem**, tedy žádanou hodnotou, které by mělo být regulací dosaženo. Takto je v živých systémech regulována řada veličin klíčových pro udržení homeostázy – z „jednoduchých“ veličin je to například tělesná teplota (senzorem jsou zde centrální a periferní termoreceptory), z veličin komplexnějších například krevní tlak (senzorem jsou zde baroreceptory ve stěně elastických arterií). Do regulačních okruhů ovšem často vstupují také informace z dalších systémů (například detekce bolesti při dotyku s horkým či velmi studeným povrchem) a tyto informace celý systém modulují. A rozhodně platí, že žádný reálný regulační okruh nereguluje ideálně. Je nutné, aby

si čtenář uvědomil, že živý organismus je mnohem komplexnější než nejdokonalejší kybernetické modely a že algoritmy, využívané biokybernetikou k popisu regulačních okruhů v živých systémech, nemohou nikdy dokonale a beze zbytku postihnout realitu. Jinak řečeno – sebelepší matematický model nikdy stoprocentně neodpovídá reálné situaci v živém organismu.

Základem většiny regulací je **negativní zpětná vazba**: změna na výstupu regulované veličiny ovlivní její vstup v opačném smyslu (tedy zvýšení na výstupu bude mít za následek snížení na vstupu a naopak). Výsledkem regulace daného parametru tedy je, že odchylka tohoto parametru od žádané hodnoty detekovaná jako přebytek se utlumí a nedostatek se naopak doplní. Negativní zpětná vazba tedy v podstatě kompenzuje odchylku regulované veličiny od žádané hodnoty, jinými slovy minimalizuje rozdíl mezi skutečnými hodnotami regulované veličiny a hodnotou žádanou. Základní vlastností všech negativních zpětných vazeb je, že indukují oscilace regulovaného parametru. Vysvětlení tohoto jevu je jednoduché – nějakou dobu trvá, než systém detekuje aktuální hodnotu parametru a následně zareaguje. V důsledku tohoto malého zpoždění aktuální hodnota regulovaného parametru lehce překročí set-point, čímž se aktivuje opačný děj, vedoucí k menší výchylce opačným směrem, a tak to jde až do okamžiku, kdy se aktuální hodnota regulovaného parametru dostane do jeho fyziologického rozmezí (jinak řečeno co nejbližší k set-pointu). Oscilace hodnoty regulovaného parametru obvykle nejsou pozorovatelné, alespoň ne běžnými přístupy, používanými například v klinické praxi. Pokročilé metody analýzy průběhu různých funkcí (EKG, kontinuální záznam krevního tlaku apod.) ovšem odhalí i jemné oscilace v hodnotě regulovaného parametru či funkce. Neobvykle dlouhé zpoždění v regulačním okruhu může vést až k extrémním oscilacím daného parametru či funkce. Je jasné, že v takové situaci hrozí ztráta regulační schopnosti.

Zpětná vazba může existovat ve dvou podobách – jednoduché (té se také někdy říká přímá) a složité (nepřímá). Zpětná vazba nemusí stát osamoceně, naopak může být a často také bývá více zpětných vazeb spojeno dohromady, a to buď v sérii, nebo paralelně (**obr. 1.1**).



Obr. 1.1 Typy zpětných vazeb a způsoby jejich zapojení